

Порівняльне дослідження ефективності топічної терапії комбінованими препаратами змішаних вагінітів, асоційованих з цервіцитами

В.І. Пирогова¹, С.О. Шурпяк¹, Ю.Р. Фейта¹, М.Й. Малачинська², Н.М. Кузь²

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

²КЗ Львівської обласної ради «Львівський обласний центр репродуктивного здоров'я населення»

Мета дослідження: підвищення ефективності локальної терапії рецидивних неспецифічних вагінітів, асоційованих з цервіцитами, у жінок репродуктивного віку на підставі порівняльного оцінювання комбінованих препаратів Тержинан та Нео-Пенотран Форте.

Матеріали та методи. У проспективне відкрите порівняльне дослідження були включені 56 жінок у віці $27,5 \pm 2,8$ року з рецидивними неспецифічними вагінітами і цервіцитом, які були рандомізовані на основну групу і групу порівняння. Пацієнткам основної групи ($n=28$) призначали препарат Тержинан (по 1 вагінальній таблетці увечері, перед сном, протягом 10 днів).

До групи порівняння увійшли 28 пацієнок, які отримували Нео-Пенотран Форте (по 1 вагінальному супозиторію увечері, перед сном, протягом 10 днів), один вагінальний супозиторій якого містить 750 мг метронідазолу та 200 мг міконазолу нітрату. Комплексне клініко-параклінічне обстеження включало визначення стану мікробіоти піхви паралельно з використанням декількох методів: бактеріоскопії мазків виділень з піхви, забарвлених за Грамом, бактеріологічного експрес-методу з використанням А.Ф. GENITAL SYSTEM (Liofilchem®, Італія), ПЛР у режимі реального часу (Флороценоз) з детекцією антигенів хламідій, вірусу простого герпесу, папіломавірусу людини, трихомонад.

Результати. Основною причиною звернення пацієнок були рясні патологічні виділення зі статевих шляхів (73,2% обстежених), свербіж (37,5%) і печіння (23,2%) у ділянці зовнішніх статевих органів, біль під час статевого акту (8,9%), при цьому 33,9% жінок висловлювали поєднані скарги. Привертала увагу значна частота дисгормональної патології серед жінок з рецидивними цервіко-вагінальними інфекціями. В обстежених жінок діагностовано лейоміому матки (28,6%), генітальний ендометріоз (19,6%), фіброзно-кістозну хворобу грудних залоз (37,5%), поєднані доброякісні дисгормональні захворювання статевих органів (14,3%). З приводу дисфункції щитоподібної залози (гіпотиреоз) лікування отримували 21,4% пацієнок. За даними комплексного обстеження у всіх пацієнок клінічних груп було діагностовано декомпенсований дисбіоз піхви, що проявлявся різким зменшенням кількості аж до повної відсутності штамів *Lactobacillus* spp. у 22 (39,3%) пацієнок та збільшенням кількості виділених умовно-патогенних і патогенних мікроорганізмів до 10^{11} КУО/мл у разі збільшення кількості мікроорганізмів у мікробних асоціаціях (від 2–3 до 5–6 умовно-патогенних та патогенних збудників) у всіх аналізованих випадках. Під час використання генітальної експрес-системи у посівах піхвового вмісту у жінок основної групи були ідентифіковані *Escherichia coli* (17,9%), *Pseudomonas* spp. (10,7%), *Gardnerella vaginalis* (39,3%), *Staphylococcus aureus* (17,9%), *Enterococcus faecalis* (25,0%), *Streptococcus* Group B (10,7%), *Candida* spp. (46,4%), *Mycoplasma* spp./*Ureaplasma* ur. у титрі $>10^5$ (14,0%). У групі порівняння спектр виявлених патогенних і

умовно-патогенних мікроорганізмів достовірно не різнився від даних основної групи.

У 92,6% хворих основної групи спостерігався виражений позитивний клінічний ефект, а позитивний мікробіологічний ефект було досягнуто у 96,4% випадків, який зберігався протягом наступних 2 міс спостереження. Без додаткового призначення протигрибкових препаратів у 84,6% пацієнок основної групи зі змішаним бактеріально-кандидозним вагінітом був досягнутий позитивний ефект – проти 54,5% у групі порівняння.

Вираженим позитивним ефектом лікування в основній групі слід вважати самостійне відновлення пулу лактобацил до титру 10^7 – 10^9 КУО/мл у 17,9% пацієнок з відсутністю виявлення лактобактерій до лікування. Подібний ефект у групі порівняння не спостерігався.

Заключення. При порівняльному вивченні результатів застосування препаратів Тержинан і Нео-Пенотран Форте в режимі монотерапії у пацієнок із запальними захворюваннями нижнього відділу статевих органів (неспецифічний рецидивний вагініт і цервіцит) встановлено вищу клінічну і мікробіологічну ефективність Тержинану.

Ключові слова: змішані вагініти, цервіцит, Тержинан, Нео-Пенотран Форте.

Інфекційно-запальні захворювання нижнього відділу статевого тракту до сьогодні займають лідируюче положення у структурі гінекологічної патології. При цьому неспецифічні вагініти серед вульвовагінальних інфекцій діагностують набагато частіше, ніж інфекції, що спричинюють абсолютні патогени, досягаючи 76–80% [3, 5, 16, 17]. Вагінальна мікрофлора у нормі високочутлива до значної кількості чинників. Її склад залежить від фази менструального циклу, вагітності, гормональних змін після менопаузи, гінекологічних операцій, сексуальної активності, експозиції сперми, гігієнічних звичок, вживання антимікробних препаратів та інших факторів. У підтриманні фізіологічної вагінальної мікрофлори бере участь низка анатомічних і фізіологічних факторів:

- зімкнута статевая щілина;
- домінування лактобактерій з вираженими протективними властивостями, що забезпечує природне закиснення піхвового середовища;
- анатомічна цілісність шийки матки;
- концентрація факторів місцевого імунітету у густому цервікальному слизі;
- щомісячне «очищення» порожнини матки в період менструації;
- протективний вплив естрогенів, які регулюють функціональний стан епітелію піхви.

Порушення механізмів протиінфекційного захисту створює передумови розвитку дисбіотичних і запальних процесів нижніх відділів генітального тракту. Фізіологічно середовище піхви не може і не повинно бути стерильним, у здорових жінок воно містить приблизно дев'ять різних видів мікроор-

ганізмів (у 2,2 разу менше, ніж при бактеріальному вагінозі, і у 3,5 разу менше, ніж при вагінітах). Загальний вміст бактерій у здоровій екосистемі піхви становить близько 10^5 – 10^6 КУО/мл. У здорових жінок репродуктивного віку домінують саме лактобактерії, які продукують перекис водню (95–98% усіх мікроорганізмів піхви), і з різною частотою у кількості менше за 10^4 КУО/мл виділяють *Peptostreptococcus* (30–90%), *Bifidobacterium* (12%), *Clostridium* (10–25%), *Propionibacterium* (25%), *Bacteroides* (9–13%). Серед факультативних анаеробів найчастіше виділяють каталазо-позитивні, коагулазонегативні *S. saprophyticus* (62%), види *Streptococcus*; непатогенні коринебактерії (30–40%), *E. coli* (5–30%). Інші ентеробактерії (види *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Enterobacter*) фіксують менш ніж у 10% здорових жінок. Більшість патогенів та умовно-патогенних мікробів у кислому середовищі піхви гинуть, а що залишилися, існують в умовах «звуженого відтворення».

Вульвовагініти різної етіології і бактеріальний вагіноз (БВ) є найбільш частою причиною звернення жінок до гінеколога [14, 17]. У структурі запальних захворювань жіночих статевих органів сумарна частота БВ, кандидозного вульвовагініту і аеробного вагініту сягає 90%. Частота виявлення неспецифічного БВ становить близько 70%; кандидозного вагініту – від 3 до 15%; БВ – 40–50%. При цьому переважають змішані інфекції – від 50 до 60% випадків: уrogenітальний кандидоз у жінок репродуктивного віку поєднується з трихомоніазом у 58% випадків, хламідіозом – у 28%, міко- або уреapлазмозом – у 40% і БВ – у 14%. За частотою БВ у цій категорії займає лідируючі позиції, становлячи 30–50% від усіх інфекційних уражень піхви [7, 10].

Характерними особливостями зазначених станів на сьогодні є полімікробна етіологія, стерта клінічна картина і схильність до рецидивів. Наявність мікробних асоціацій сприяє кращій адаптації мікроорганізмів до паразитування, посилює патогенні властивості кожного з асоціантів і призводить до більшої опірності зовнішнім впливам, що зумовлено формуванням змішаних біоплівки, які сприяють збільшенню кількості та активності мікроорганізмів, підвищенню їхнього виживання і зниженню ефективності терапії монопрепаратами [2, 5, 9].

Особливістю локалізованих форм запальної патології статевих органів у половині випадків є поєднання інфекційних процесів у піхві і шийці матки з розвитком хронічних цервіцитів. Сучасні особливості в етіології хронічних цервіцитів характеризуються частішим виявленням грамнегативних аеробів – кишкової палички, протею, клебсієли, ентерококу і клостридії, анаеробів – пептококів, бактероїдів, рідше – гемолітичного стрептококу, золотистого стафілококу. При хронічних цервіцитах відбувається збільшення у тисячі разів загального мікробного обмінення вагінального біотопу з абсолютним переважанням облігатних грамнегативних бактерій і мінімальною кількістю або відсутністю лактобактерій [10]. В останнє десятиліття для запалення шийки матки характерна відсутність чітко вираженої клінічної картини, схильність до тривалого перебігу, рецидивів, що призводить до формування морфологічних змін як на поверхні шийки матки, так і в її товщі [1]. Симптоматика хронічних цервіцитів, як правило, буває маловираженою, і дуже часто хронічні цервіцити можуть перебігати безсимптомно [3].

Згідно з численними дослідженнями, інфекція є чинником постійного збою репаративної регенерації і у 3,6–9,0% випадків, спричинює виникнення раку в зоні ектопії, де знаходяться найбільш чутливі до інфекційних агентів циліндричний і метаплазований епітелій. Рецидивний перебіг неспецифічних вульвовагінітів формує низку ускладнень, серед яких виділяють:

- хронічні запальні захворювання органів малого таза,
- хронічний ендометрит,
- безплідність,

- порушення менструального циклу,
- підвищений ризик реалізації онкогенного потенціалу вірусів,
- розвиток інфекційних ускладнень після хірургічного втручання на органах малого таза [1, 3, 12].

Особливо гостро стоїть питання щодо стану мікробіоти піхви і запалень нижнього відділу генітального тракту під час вагітності, оскільки ці процеси справляють суттєвий вплив на перебіг післяпологового періоду, мікрофлору і подальше здоров'я новонародженого. Дослідження останніх років свідчать, що у процесі прогресування вагітності підвищується частота виявлення умовно-патогенних мікроорганізмів, патогенна та умовно-патогенна флора у кінці вагітності у складі мікробіоти перевищує 50% [16], а частота порушень мікробіоценозу пологових шляхів у жінок групи ризику розвитку акушерської патології під час вагітності становить, за даними різних авторів, від 40 до 70% [17]. При цьому важливо, що БВ і вагініт значно підвищують ризик виникнення травм родових шляхів. Ймовірність післяпологових інфекційно-запальних ускладнень на тлі дисбіозів і запальних процесів статевих шляхів різко зростає: післяпологовий ендометрит і субінволюцію матки як його завуальовану форму реєструють відповідно у 2 і 1,5 разу частіше [16]. Проблема цервіцитів має велике значення під час вагітності, оскільки наявність хронічного цервіциту збільшує ймовірність невиношування вагітності, передчасних пологів, внутрішньоутробного інфікування плода, післяпологових гнійно-септичних ускладнень у декілька разів [2, 10, 15].

Отже, підвищення ефективності терапії інфекційно-запальних захворювань жіночих статевих органів залишається досить актуальною проблемою сучасної гінекології. Під час обґрунтування підходів до лікування інфекційно-запальних захворювань жіночої статевої сфери, спричинених змішаною флорою, особливу увагу сьогодні приділяють раціональному використанню як системної, так і місцевої терапії [7, 9 13].

Топічна терапія розглядається як терапія вибору у разі локалізованих форм неспецифічного інфекційного процесу: гострих або хронічних процесів у піхві і шийці матки, а також у разі поєднанні її, наприклад, з грибовою інфекцією або БВ [1, 4, 6, 7, 13].

Перевагами локальної терапії є мінімальний ризик виникнення побічних реакцій, простота і зручність застосування, відсутність протипоказань (крім індивідуальної непереносимості), можливість застосування у вагітних, жінок, які годують груддю, і жінок з екстрагенітальною патологією [12]. При цьому ідеальний препарат для локальної терапії вагінальної інфекції повинен відповідати низці важливих вимог [6]. Серед них надзвичайно важливі:

- виражена дія на грамнегативну та грампозитивну паличкову і кокову флору, анаероби, простіші;
- створення високих концентрацій препарату у вогнищі запалення;
- швидкий клінічний ефект в усуненні симптомів запалення;
- попередження розвитку вагінального кандидозу;
- зручність і простота застосування тощо.

Сучасні принципи лікування даної патології обґрунтовані з урахуванням етіопатогенезу і клінічної картини, терапевтичних властивостей лікарських засобів, методів локальної дії на вогнища інфекції [1, 5, 12, 14]. Незважаючи на різноманітність способів лікування, останніми роками пильну увагу дослідників привертає терапія неспецифічних вагінітів і цервіцитів з огляду на їхнє часте рецидивування і не завжди достатньо високу ефективність запропонованих препаратів. За наявності значної різноманітності лікарських препаратів для топічної терапії неспецифічних інфекційних процесів нижнього відділу генітального тракту актуальним у науко-

во-практичному аспекті є вивчення особливостей та порівняльне оцінювання ефективності комбінованих препаратів локальної дії.

Мета дослідження: підвищення ефективності локальної терапії рецидивних неспецифічних вагінітів, асоційованих з цервіцитами, у жінок репродуктивного віку на підставі порівняльного оцінювання комбінованих препаратів Тержинан та Нео-Пенотран Форте.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У проспективне відкрите порівняльне дослідження були включені 56 жінок у віці $27,5 \pm 2,8$ року з рецидивними неспецифічними вагінітами і цервіцитом, які були рандомізовані сліпим методом на дві клінічні групи – основну і групу порівняння. Обов'язковою умовою включення у дослідження було підписання інформованої згоди.

Критеріями виключення були:

- наявність збудників, що передаються статевим шляхом (вірус простого герпесу, вірус папіломи людини, хламідії, гонорея);
- важка екстрагенітальна патологія;
- вагітність.

Пацієнткам основної групи ($n=28$) призначали препарат Тержинан (по 1 вагінальній таблетці увечері, перед сном, протягом 10 днів). Одна вагінальна таблетка Тержинану містить тернідазолу 200 мг; неоміцину сульфату 100 мг (65 000 МО); ністатину 100 000 МО; преднізолону натрію метасульфобензоату 4,7 мг, що відповідає 3,0 мг преднізолону. Тержинан з його полівалентною формулою підходить для повного місцевого лікування вагінітів різного походження: інфекційного, паразитарного чи змішаного. Тернідазол чинить трихомонацидну дію та є активним щодо анаеробних бактерій, у тому числі гарднерел. Неоміцину сульфат є антибіотиком широкого спектра дії, активним проти вагінальних піогенних організмів, зокрема: *Corynebacterium*, *Staphylococcus* *Meti-S*, *Acinetobacter* *baumannii*, *Citrobacter* *freundii*, *Citrobacter* *koseri*, *Enterobacter* *aerogenes*, *Enterobacter* *cloacae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella*, *Morganella* *morganii*, *Proteus* *mirabilis*, *Proteus* *vulgaris*, *Providencia* *rettgeri*, *Serratia* тощо. Ністатин, протигрибковий антибіотик групи поліенів, є активним щодо грибів роду *Candida*. Преднізолон сприяє швидкому усуненню проявів запального процесу. Склад ексципієнтів дає змогу забезпечити неушкодженість слизової оболонки піхви та постійне рН [15].

До групи порівняння увійшли 28 пацієнток, які отримували медикаментозну терапію, що передбачала призначення Нео-Пенотрану Форте (по 1 вагінальному супозиторію увечері, перед сном, протягом 10 днів), один вагінальний супозиторій якого містить 750 мг метронідазолу та 200 мг міконазолу нітрату. Міконазол, що входить до складу супозиторіїв Нео-Пенотран Форте, забезпечує протигрибкову дію, а метронідазол зумовлює протибактеріальний та протитрихомонадний ефект препарату.

До групи контролю було включено 15 здорових жінок, зіставних за віковим критерієм з жінками основної групи і групи порівняння.

Комплексне обстеження включало ретельно зібраний анамнез з уточненням стилю та активності сексуального життя, загальний і гінекологічний огляди, клінічний і біохімічний аналіз крові, загальний аналіз сечі, ультразвукове дослідження органів малого таза, цитологічне дослідження мазків з шийки матки за Папаніколау, рН-метрію піхвового вмісту, просту і розширену кольпоскопію шийки матки за стандартною методикою на кольпоскопі «SCANERMK-200» (Україна). Під час оцінювання кольпоскопічних картин використовували Міжнародну класифікацію кольпоскопічних термінів (Ріо-де-Жанейро, 2011) [8].

Визначення стану мікробіоти піхви проводили паралельно з використанням декількох методів: бактеріоскопії мазків виділень з піхви, забарвлених за Грамом, бактеріологічного експрес-методу з використанням A.F.GENITAL SYSTEM (Liofilchem®, Італія), ПЛР у режимі реального часу (Флоросенос) з детекцією антигенів хламідій, вірусу простого герпесу, папіломавірусу людини, трихомонад. Діагноз генітального кандидозу встановлювали за наявності клінічних проявів та виявлення грибів у кількості 10^4 КУО/мл і більше.

Двадцятичотириохлункова експрес-система A.F.GENITAL SYSTEM (Liofilchem®, Італія) дозволяє виявляти, напівкількісно підраховувати, ідентифікувати і визначати чутливість до антибіотиків *Mycoplasma hominis* та *Ureaplasma urealyticum*, а також виявляти і ідентифікувати мікроорганізми, які найбільш часто фіксують у вагінальних виділеннях: *Trichomonas vaginalis*, *Escherichia coli*, *Proteus* spp./*Providencia* spp., *Pseudomonas* spp., *Gardnerella vaginalis*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Streptococcus* Group B і *Candida* spp. Виділення із заднього склепіння піхви забирали спеціальним тампоном, який на 5 хв вміщували в ампулу з фізіологічним розчином для гомогенної диспенсії отриманого матеріалу. Згідно з інструкцією виробника, 0,2 мл (4 краплі) суспензії клінічного матеріалу вносили у кожну лунку системи, яку інкубували за температури $36 \pm 1^\circ$ С протягом 24 год. Результати інтерпретували за зміною кольору у лунках, даними мікроскопічного дослідження відповідно до інструкцій виробника.

Співставлення результатів досліджень мікробного пейзажу піхви з використанням 24-лункової експрес-системи A.F.GENITAL SYSTEM (Liofilchem®, Італія) та ПЛР у режимі реального часу (Флоросенос) підтвердило специфічність (96%) і чутливість (99%) експрес-системи, до переваг якої у клінічній практиці належать: можливість швидкого (протягом 24 год) отримання результатів з визначенням чутливості *Mycoplasma hominis* та *Ureaplasma urealyticum* до антибактеріальних препаратів, простота використання методу, відсутність необхідності наявності високовартісного обладнання, оптимальне співвідношення вартість–інформативність–специфічність.

Цервіцит підтверджували у разі виявлення у мазках з каналу шийки матки більше 10 поліморфноядерних лейкоцитів у полі зору при перегляді 5 полів зору зі збільшенням $\times 1000$.

Клінічний моніторинг ефективності лікування проводили протягом 3 міс, контрольні мікробіологічні обстеження – через 14 днів після завершення лікування і після двох менструальних циклів. Мікробіологічну ефективність лікування визначали як етіологічне вилікування (відсутність збудника, нормалізація мікробіоценозу піхви), персистенцію, відсутність ефекту. Оцінювання клінічної ефективності включало визначення швидкості купірування проявів патологічного процесу, цитологічних і кольпоскопічних змін (за суб'єктивним оцінюванням пацієнтів та даними гінекологічного, цитологічного і кольпоскопічного обстеження). У якості критеріїв оцінювання ефективності препаратів були обрані відсоток вилікованості пацієнток, частота рецидиву, необхідність у додатковому застосуванні інших препаратів.

Статистичне оброблення результатів досліджень проводили з використанням методів параметричної (варіаційної) та непараметричної статистики за допомогою стандартних програм Microsoft Excel 5.0 та «Statistica 6.0». Розраховували показники описової статистики: середнє арифметичне; середнє квадратичне відхилення (стандартні відхилення); помилка середнього арифметичного. Достовірність відмінностей між порівнюваними групами оцінювали за непараметричними критеріями Вілкоксона–Манна–Уїтні для нез'язаних сукупностей і методами варіаційної статистики з використанням критеріїв Стьюдента. Різницю між порівнюваними величинами визнавали достовірною при $p < 0,05$ [11].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Основною причиною звернення пацієнток були рясні патологічні виділення зі статевих шляхів (73,2% обстежених), свербіж (37,5%) і печіння (23,2%) у ділянці зовнішніх статевих органів, біль під час статевого акту (8,9%), при цьому 33,9% жінок висловлювали поєднані скарги.

З особливостей анамнезу слід відзначити, що гострі явища вульвовагініту у 27 (48,2%) пацієнток спостерігались вперше від 6 до 12 міс тому, пероральне вживання метронідазолу при першому епізоді зазначали 9 (16,1%) хворих, 18 (41,7%) займались лікуванням самостійно за порадою провізора з аптеки. Повне клініко-лабораторне обстеження щодо наявності зазначених вище скарг проходили раніше лише 19 (33,9%) жінок, включених у дане дослідження. Однак за відсутності попередніх даних обстежень і терапії оцінити ефективність та обґрунтованість проведеного раніше лікування було неможливим. Появу скарг або їхній рецидив в усіх пацієнток відзначали після менструації, статевих зносин, споживання алкогольних напоїв. Привертала увагу значна частота дисгормональної патології серед жінок з рецидивними цервіко-вагінальними інфекціями. У обстежених жінок діагностовано лейкоміому матки (28,6%), генітальний ендометріоз (19,6%), фіброзно-кістозну хворобу грудних залоз (37,5%), поєднані доброякісні дисгормональні захворювання статевих органів (14,3%). З приводу дисфункції щитоподібної залози (гіпотиреоз) лікування отримували 12 (21,4%) пацієнток.

При гінекологічному обстеженні на етапі включення у 31 (55,4%) пацієнтки відзначали гіперемію, у 8 (14,3%) – на-

бряклість слизових оболонок зовнішніх статевих органів. Під час мікроскопічного дослідження виділень з піхви та каналу шийки матки було виявлено: збільшення кількості слизу, виражену експлозію епітеліальних клітин у 37 (66,1%), збільшення кількості поліморфноядерних лейкоцитів (більше 10 у полі зору при збільшенні $\times 1000$) у 38 (67,9%) жінок у піхві і у 41 (73,2%) – у каналі шийки матки, зміну співвідношення кількості лейкоцитів і клітин епітелію ($>1:1$) у 40 (71,4%) пацієнток, що дало підставу діагностувати хронічний цервіцит у 41 (73,2%) пацієнтки.

Для кольпоскопічної картини при цервіцитах характерними були наявність дифузно гіперемійованих ділянок слизової оболонки округлої форми, різного розміру гіперемійовані ділянки з кільцеподібно розширеними судинами (трихомонадна інфекція). У 23 (82,1%) жінок основної групи та у 20 (71,4%) – групи порівняння під час цитологічної діагностики виявлені зміни, характерні для Па класу за Папаніколау, хоча відмінності між групами були невірні (p>0,05). У цитограмах даного класу відзначено наявність великої кількості клітин запального інфільтрату, клітини з ознаками дегенеративних змін, ступінь вираженості яких зумовлений інтенсивністю запальної реакції.

За даними комплексного обстеження у всіх пацієнток клінічних груп було діагностовано декомпенсований дисбіоз піхви, що проявлявся різким зменшенням кількості аж до повної відсутності штамів *Lactobacillus spp.* у 22 (39,3%) пацієнток та збільшенням кількості виділених умовно-патогенних і патогенних мікроорганізмів до 10^{11} КУО/мл у разі збільшення кількості мікроорганізмів у мікробних асоціаціях (від 2–3 до 5–6 умовно-патогенних та патогенних збудників) у всіх аналізованих випадках (таблиця).

Спектр бактеріальної флори мікробіоти піхви обстежених жінок до та після лікування (через 2 міс), абс. число (%)

Вид мікроорганізму	Групи обстежених жінок				
	Контрольна група, n=15	Основна група, n=28		Група порівняння, n=28	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
<i>Lactobacillus spp.</i> 10^7-10^9	13 (86,7)	-	5 (17,9)	-	2 (7,1)
<i>Lactobacillus spp.</i> $<10^6$	2 (13,3)	16 (57,1)	23 (82,1)*	18 (64,3)	23 (82,1)
<i>Lactobacillus spp.</i> відсутні	-	12 (42,9)	-	10 (35,7)	3 (10,7)
<i>Enterobacteraceae</i> $>10^{5-7}$	-	6 (21,4)	-	7 (25,0)	2 (7,1)
<i>Streptococcus spp.</i> $>10^{5-7}$	-	3 (10,7)	-	2 (7,1)	-
<i>Staphylococcus spp.</i> $>10^{5-7}$	2 (8,0)	5 (17,9)	-	5 (17,9)	2 (7,1)
<i>Gardnerella vaginalis</i> $>10^5$	-	11 (39,3)	1 (3,6)*	10 (35,7)	4 (14,3)
<i>E.coli</i> $>10^7$	-	5 (17,9)	-	21,4	1 (3,6)
<i>Eubacterium spp.</i> 10^5-10^7	-	2 (7,1)	-	2 (7,1)	-
<i>Atopobium vaginale</i> $>10^{5-7}$	-	6 (21,4)	1 (3,6)*	5 (17,9)	3 (10,7)
<i>Corynebacterium spp.</i> $>10^5$	-	5 (17,9)	-	5 (17,9)	1 (3,6)
<i>Peptostreptococcus</i> $>10^5$	-	5 (17,9)	-	7 (25,0)	1 (3,6)
<i>Veilonella spp.</i> $>10^5-10^7$	-	4 (14,3)	1 (3,6)	-	-
<i>Mycoplasma hominis</i> $<10^4$	1 (6,7)	3 (10,7)	-	-	-
<i>Mycoplasma hominis</i> $\geq 10^5$	-	3 (10,7)	-	5 (17,9)	2 (7,1)
<i>U.urealiticum/parva</i> $<10^5$	1 (6,7)	-	-	2 (7,1)	1 (3,6)
<i>U.urealiticum/parva</i> $\geq 10^5$	-	1 (3,6)	-	2 (7,1)	-
<i>Candida spp.</i> $>10^4$	-	13 (46,4)	2 (7,1)*	11 (39,3)	5 (17,9)

Примітка. * – p<0,05 – Достовірність різниці між показниками до та після лікування в основній групі.

У 5 (8,9%) пацієнток діагностовано трихомоніаз за відсутності характерних рясних пінистих виділень зі статевих шляхів, свербіж та печіння в ділянці вульви. Під час огляду виявляли помірні або маловиражені запальні зміни. У 3 (5,4%) жінок виявлено наявність гранульоматозних драглистих уражень слизової оболонки шийки матки червоного кольору.

Під час використання генітальної експрес-системи у посівах піхвового вмісту у жінок основної групи до початку терапії були ідентифіковані *Escherichia coli* (17,9%), *Pseudomonas* spp. (10,7%), *Gardnerella vaginalis* (39,3%), *Staphylococcus aureus* (17,9%), *Enterococcus faecalis* (25,0%), *Streptococcus* Group B (10,7%), *Candida* spp. (46,4%), *Mycoplasma* spp./*Ureaplasma* ur. у титрі $>10^5$ (14,0%). У групі порівняння спектр виявлених патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів достовірно не різнився від даних основної групи ($p>0,05$): *Escherichia coli* (21,4%), *Pseudomonas* spp. (7,1%), *Gardnerella vaginalis* (35,7%), *Staphylococcus aureus* (21,4%), *Enterococcus faecalis* (17,9%), *Streptococcus* Group B (7,1%) і *Candida* spp. (39,3%). Подібні результати були отримані за використання ПЛР у режимі реального часу для детекції мікроорганізмів, що входять до складу мікробиоти піхви обстежених жінок (див. таблицю). Особливо необхідно відзначити значну частоту присутності *C. albicans* у мікробних асоціаціях при змішаному вагініті (42,9±3,6%) у жінок обох груп.

Вивчення переносимості застосованих препаратів і наявність побічних ефектів засвідчило, що при застосуванні Тержинану 2 (7,1%) пацієнтки фіксували незначне печіння у піхві у перші дні застосування препарату, що не вимагало відміни засобу і купірувалося при подальшій терапії. У групі порівняння 3 (10,7%) хворих відзначали зміни смаку, відсутність апетиту, нудоту в останні дні лікування; з місцевих побічних ефектів 2 (7,1%) жінки відзначали печіння після введення засобу протягом перших чотирьох днів лікування.

У 26 (92,6%) хворих основної групи (лікування Тержинаном) після курсу терапії спостерігався виражений позитивний клінічний ефект, що визначалося зникненням скарг, патологічного характеру виділень з піхви, нормалізацією цитологічної картини мазків, покращанням загального самопочуття. Позитивний мікробіологічний ефект з відсутністю виявлення *M.hominis*, *Gardnerella* vag., *Trichomonas* vag., який зберігався протягом наступних двох місяців спостереження, було досягнуто у 27 (96,4%) випадках. Без додаткового призначення протигрибкових препаратів був досягнутий позитивний ефект (відсутність виділення *Candida* spp.) в 11 з 13 (84,6%) пацієнток основної групи зі змішаним бактеріально-кандидозним вагінітом проти 6 з 11 (54,5%) пацієнток у групі порівняння ($p<0,05$).

Сравнительное исследование эффективности топической терапии комбинированными препаратами смешанных вагинитов, ассоциированных с цервицитом
В.И. Пирогова, С.А. Шурпак, Ю.Р. Фейта, М.И. Малачинская, Н.М. Кузь

Цель исследования: повышение эффективности локальной терапии рецидивирующих неспецифических вагинитов, ассоциированных с цервицитом, у женщин репродуктивного возраста на основе сравнительной оценки комбинированных препаратов Тержинан и Нео-Пенотран Форте.

Материалы и методы. В проспективное открытое сравнительное исследование были включены 56 женщин в возрасте $27,5\pm 2,8$ года с рецидивирующими неспецифическими вагинитами и цервицитом, которые были рандомизированы на основную группу и группу сравнения. Пациенткам основной группы ($n=28$) назначали препарат Тержинан (по 1 вагинальной таблетке вечером, перед сном, в течение 10 дней).

Незважаючи на відсутність другого етапу відновлення мікрофлори піхви, що у даному дослідженні не передбачалось, бажана ефективність лікування була досягнута. Виразеним позитивним ефектом лікування в основній групі слід вважати самостійне відновлення пулу лактобацил до титру 10^7-10^9 КУО у 17,9% пацієнток з відсутністю виявлення лактобактерій до лікування та зростання частоти виділення лактобактерій до титру 10^7-10^9 КУО з 57,1% до 82,1% у жінок з вихідним зниженим пулом лактобацил ($<10^6$ КУО). Отримані результати свідчать, що за наявності хронічного ускладненого перебігу змішаних вагінітів з розвитком цервіциту, відновлення достатньої кількості лактобактерій є сповільненим і може вимагати додаткового контролю та застосування топічної пробіотичної терапії.

Подібний ефект у групі порівняння не спостерігався, що вимагало у подальшому додаткового проведення пробіотичної системної і топічної терапії.

Краща суб'єктивна оцінка пацієнток базувалась на швидкості досягнення позитивного ефекту ($6,25\pm 0,86$ доби в основній групі і $8,96\pm 0,55$ доби у групі порівняння; $p<0,05$) та тривалості збереження позитивного ефекту. Під час контрольного обстеження через 2 міс в основній групі тільки 1 (3,6%) пацієнтка відзначила появу надмірних виділень без наявності інших скарг, а у групі порівняння 5 (17,9%) жінок відзначили наявність виділень, періодичного свербіжу, що можна трактувати як прояви недостатньої ефективності ерадикації *Candida* spp.

Отже, при порівняльному вивченні результатів застосування Тержинану і Нео-Пенотрану Форте у режимі монотерапії у пацієнток із запальними захворюваннями нижнього відділу статевих органів виявлено вищу клінічну і мікробіологічну ефективність Тержинану, що узгоджується з результатами інших дослідників [4, 6, 9, 15].

ВИСНОВКИ

1. Тержинан є високоефективним препаратом під час лікування змішаних вагінітів, що ускладнились розвитком цервіциту: 96,4% мікробіологічної і 92,6% клінічної ефективності при оптимальному десятиденному курсовому застосуванні.
2. При порівняльному вивченні результатів застосування Тержинану і Нео-Пенотрану Форте у режимі монотерапії у пацієнток із запальними захворюваннями нижнього відділу статевих органів встановлено вищу клінічну і мікробіологічну ефективність Тержинану, що узгоджується з результатами інших дослідників.
3. Виразеним позитивним ефектом лікування в основній групі слід вважати самостійне відновлення пулу лактобацил.

В групу порівняння вошли 28 пацієнток, получавших Нео-Пенотран Форте (по 1 вагинальному суппозиторию вечером, перед сном, в течение 10 дней), один вагинальный суппозиторий которого содержит 750 мг метронидазола и 200 мг миконазола нитрата. Комплексное клинико-параклиническое обследование включало определение состояния микробиоты влагалища с использованием параллельно нескольких методов: бактериоскопии мазков из влагалища, окрашенных по Граму, бактериологического экспресс-метода с использованием AFGENITAL SYSTEM (Liofilchem®, Италия), ПЦР в режиме реального времени (Флороценоз) с детекцией антигенов хламидий, вируса простого герпеса, папилломавируса человека, трихомонад.

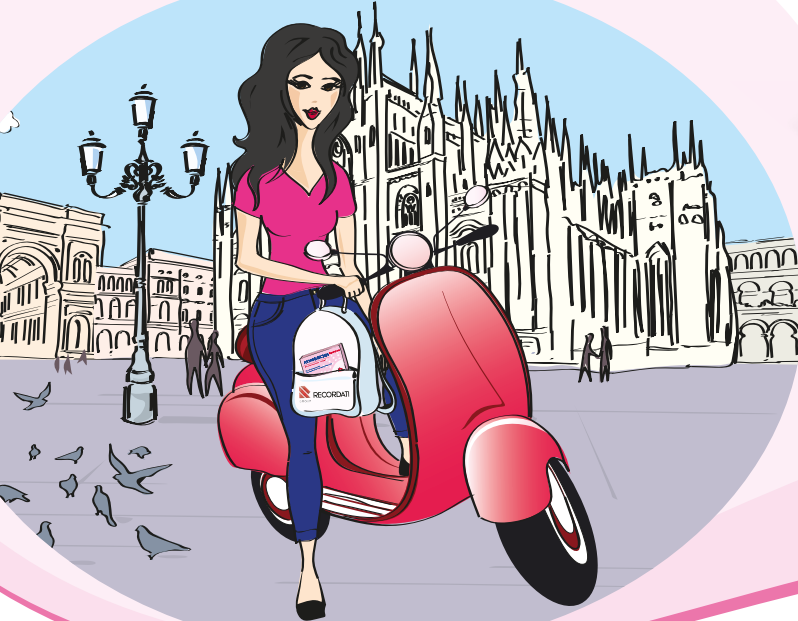
Результаты. Основной причиной обращения пациенток были обильные патологические выделения из половых путей (73,2%), зуд (37,5%) и жжение (23,2%) в области наружных половых органов, боль при половом акте (8,9%), при этом 33,9% женщин выражали сочетанные жалобы. Обращала на себя внимание повышенная частота дисгормональной патологии среди женщин с рецидивирующими цервицо-вагинальными инфекциями. У обследованных женщин диагностированы лейомиома матки (28,6%),



Широкий спектр дії
для ефективного лікування
вагініту



ЛОМЕКСИН®



Ефективне лікування
вагінального кандидозу

Інформація про лікарські засоби для професіоналів сфери охорони здоров'я. Тержинан, таблетки вагінальні. Р.п. в Україні №UA/8116/01/01, термін дії необмежений. **Характеристика і лікувальні властивості.** Тержинан застосовується для лікування вагінітів, спричинених чутливими до препарату мікроорганізмами, у тому числі: бактеріальних вагінітів, спричинених банальною піогенною мікрофлорою; неспецифічних вагінітів, що супроводжуються десквамативними виділеннями; трихомоназу піхви; вагінітів, спричинених грибами роду *Candida*; вагінітів, спричинених змішаною інфекцією (трихомонадами, анаеробною інфекцією та дріжджоподібними грибами). Тернідазол чинить трихомонацидну дію, активний відносно анаеробних бактерій, у т.ч. гарднерел. Неоміцину сульфат – антибіотик широкого спектра дії з групи аміноглікозидів. Ністатин – протигрибковий антибіотик з групи полієнів, активний відносно грибів роду *Candida*. Преднізолон – глюкокортикоїд, має виразану протизапальну дію. Склад ексципієнтів дозволяє забезпечити цілісність слизової оболонки піхви та постійне рН. **Можлива побічна дія:** кропив'янка, висипання на шкірі; печіння, біль, свербіж, подразнення у місці застосування, ерозії, підвищена чутливість; сповільнене загоєння ран та ін. Для докладної інформації ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування препарату. **Категорія відпуску лікарського засобу.** За рецептом. **Власник реєстраційного посвідчення:** Лабораторії Бушара Рекордати, Франція. **Виробник:** Софартекс, Франція.

Ломексин®, капсули вагінальні м'які по 200 мг. Р.п. в Україні UA/6094/01/02, термін дії необмежений. **Ломексин®, капсули вагінальні м'які по 600 мг.** Р.п. в Україні UA/6094/01/01, термін дії необмежений. **Ломексин®, капсули вагінальні м'які по 1000 мг.** Р.п. в Україні UA/6094/01/03, термін дії необмежений. **Ломексин®, крем вагінальний 2%.** Р.п. в Україні UA/6094/03/01, термін дії необмежений. **Характеристика та лікувальні властивості.** Ломексин® – протигрибковий засіб широкого спектра дії. Капсули вагінальні м'які по 200 мг, 600 мг та 1000 мг, а також крем вагінальний застосовуються для лікування генітального кандидозу (молочниця): вульвовагінітів, кольпітів, змішаних інфекцій слизових оболонок статевих шляхів. Капсули вагінальні м'які по 1000 мг застосовуються також для лікування інфекцій, викликаних *Trichomonas vaginalis*, та змішаних інфекцій (*Trichomonas + Candida*). Препарати виявляють високу фунгіцидну та фунгіцидну активність відносно дерматофітів (усі види *Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton*), *Candida albicans*, *Pityrosporum* та інших грибових інфекцій шкірних покривів та слизових оболонок. Препарати чинять антибактеріальну дію відносно грамозитивних мікроорганізмів та виявляють активність відносно *Trichomonas vaginalis*. **Можлива побічна дія:** тимчасові реакції почервоніння або відчуття печіння та ін. **Категорія відпуску лікарських засобів.** За рецептом. **Власник реєстраційного посвідчення:** Рекордати Алєнд Лтд, Ірландія. **Виробник (капсули вагінальні):** Каталент Італі С.п.А., Італія. **Виробник (крем вагінальний):** Рекордати Індустрія Хіміка е Фармасевтіка С.п.А., Італія. Для докладної інформації ознайомтеся з інструкціями для медичного застосування лікарських засобів.

Затверджено до друку: липень 2018 р.

ТОВ «РЕКОРДАТІ УКРАЇНА»: вул. Глибочицька, 40,
м. Київ, 04050. Тел.: (044) 3511863.

генитальный эндометриоз (19,6%), фиброзно-кистозная болезнь грудных желез (37,5%), сочетанные доброкачественные дисгормональные заболевания половых органов (14,3%). По поводу дисфункции щитовидной железы (гипотиреоз) лечение получали 21,4% пациенток. По данным комплексного обследования у всех пациенток клинических групп был диагностирован декомпенсированный дисбиоз влагалища, который проявлялся резким уменьшением количества до полного отсутствия штаммов *Lactobacillus* spp. у 39,3% пациенток и увеличением количества выделенных условно-патогенных и патогенных микроорганизмов до 10^{11} КОЕ/мл при росте количества микроорганизмов в микробных ассоциациях (от 2–3 до 5–6 условно-патогенных и патогенных возбудителей) во всех анализируемых случаях. При использовании генитальной экспресс-системы в посевах влагалищного содержимого у женщин основной группы были идентифицированы *Escherichia coli* (17,9%), *Pseudomonas* spp. (10,7%), *Gardnerella vaginalis* (39,3%), *Staphylococcus aureus* (17,9%), *Enterococcus faecalis* (25,0%), *Streptococcus* Group B (10,7%), *Candida* spp. (46,4%), *Mycoplasma* spp./*Ureaplasma* ur. в титре $>10^5$ (14,0%). В группе сравнения спектр выявленных патогенных и условно-патогенных микроорганизмов достоверно не отличался от данных основной группы.

Comparative study of the efficacy of topical therapy of mixed vaginitis associated with cervicitis by combined medications

V.I. Pyrova, S.O. Shurpyak, Yu.R. Fayta, M.Y. Malachinska, N.M. Kuz

The objective: to increase the effectiveness of local therapy for recurrent nonspecific vaginitis associated with cervicitis in women of reproductive age on the basis of a comparative evaluation of combined drugs Terzhinan and Neo Penotran Forte.

Materials and methods. A prospective, open comparative study included 56 women aged 27.5 ± 2.8 years with recurrent nonspecific vaginitis and cervicitis who were randomized to the main group and comparison group. Patients of the main group ($n=28$) received the drug Terzhinan® (1 vaginal tablet in the evening, before bed, for 10 days).

The comparison group included 28 patients who received Neo-Pentran Forte (1 vaginal suppository in the evening, before bedtime, for 10 days), one vaginal suppository containing 750 mg of metronidazole and 200 mg of miconazole nitrate. The complex clinical-paraclinical examination included the determination of the state of the vaginal microbiota using several methods in parallel: a bacterioscopy of vaginal smears stained by Gram, a bacteriological rapid method using AFGENITAL SYSTEM (Liofilchem®, Italy), real-time PCR (Fluorocensis) with detection antigens of chlamydia, herpes simplex virus, human papillomavirus, trichomonads.

Results. The main reason for the treatment of patients were abundant pathological discharge from the genital tract (73.2%), pruritus (37.5%) and burning (23.2%) in the vulva, pain during sexual intercourse (8.9%), while 33.9% of women expressed combined complaints. Attention was drawn to the significant frequency of dyshormonal pathology among women with recurrent cervico-vaginal infections. In the examined women, uterine leiomyoma was diagnosed (28.6%), genital endometriosis (19.6%), fibrocystic breast disease (37.5%), combined benign dyshormonal diseases of the genital organs (14.3%).

У 92,6% больных основной группы наблюдался выраженный положительный клинический эффект, а положительный микробиологический эффект был достигнут в 96,4% случаев, который сохранялся в течение следующих двух месяцев наблюдения. Без дополнительного назначения противогрибковых препаратов был достигнут положительный эффект у 84,6% пациенток основной группы со смешанным бактериально-кандидозным вагинитом – против 54,5% в группе сравнения.

Выраженным положительным эффектом лечения в основной группе следует считать самостоятельное восстановление пула лактобацилл до титра 10^7-10^9 КОЕ/мл у 17,9% пациенток с отсутствием выявления лактобактерий до лечения. Подобный эффект в группе сравнения не наблюдался.

Заключение. При сравнительном изучении результатов применения препаратов Тержинан и Нео-Пенотран Форте в режиме монотерапии у пациенток с воспалительными заболеваниями нижнего отдела половых органов (неспецифический рецидивирующий вагинит и цервицит) установлена высокая клиническая и микробиологическая эффективность Тержинана.

Ключевые слова: смешанные вагиниты, цервицит, Тержинан, Нео-Пенотран Форте.

About 21.4% of patients treatment of thyroid gland dysfunction (hypothyroidism). According to the comprehensive examination, in all patients of clinical groups, decompensated vaginal dysbiosis was diagnosed, which was manifested by a sharp decrease in the absence of *Lactobacillus* spp strains in 39.3% of patients and an increase in the number of isolated opportunistic and pathogenic microorganisms to 10^{11} CFU/ml with an increase in the number of microorganisms in microbial associations (from 2–3 to 5–6 conditionally pathogenic and pathogenic pathogens) in all the cases analyzed. When using the genital express system in vaginal contents, women of the main group identified *Escherichia coli* (17.9%), *Pseudomonas* spp. (10.7%), *Gardnerella vaginalis* (39.3%), *Staphylococcus aureus* (17.9%), *Enterococcus faecalis* (25.0%), *Streptococcus* Group B (10.7%), *Candida* spp. (46.4%), *Mycoplasma* spp./*Ureaplasma* ur. in the title $> 10^5$ (14.0%). In the comparison group, the spectrum of detected pathogenic and conditionally pathogenic microorganisms did not differ significantly from the data of the main group.

92.6% of patients in the main group had a pronounced positive clinical effect, and a positive microbiological effect was achieved in 96.4% of cases that persisted during the next two months of follow-up. Without additional prescription of antifungal agents, a positive effect was achieved in 84.6% of patients in the main group with mixed bacterial-candidiasis vaginitis at 54.5% in the comparison group.

The independent recovery of the lactobacilli pool to a titer of 10^7-10^9 CFU/ml in 17.9% of patients with a lack of detection of lactobacilli before treatment. A similar effect was not observed in the comparison group.

Conclusion. In a comparative study of the results of the use of Terzhinan and Neo-Penotran Forte in monotherapy in patients with inflammatory diseases of the lower genitalia (nonspecific recurrent vaginitis and cervicitis), the high clinical and microbiological efficacy of Terzhinan has been demonstrated.

Key words: mixed vaginitis, cervicitis, Terzhinan, Neo-Penotran Forte.

Сведения об авторах

Пирогова Вера Ивановна – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФПДО Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69. E-mail: pyroh@mail.lviv.ua

Шурпяк Сергей Александрович – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФПДО Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69

Фейта Юлия Руслановна – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФПДО Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69

Кузь Наталия Николаевна – КЗ ЛОР «Львовский областной центр репродуктивного здоровья населения», 79010, г. Львов, ул. Короленко, 9

Малачинская Мария Иосифовна – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФПДО Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69; тел.: (0322) 75-76-32

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Довлетханова ЭР, Абакарова ПР. Возможности комплексного лечения хронических цервицитов. *Акушерство и гинекология*. 2012; 4-1: 83–86.
2. Дубоссарская ЮА, Дубоссарская ЗМ. Тержинан – препарат выбора при лечении бактериального вагиноза. *Здоровье женщины*. 2012; 6 (72): 147-152.
3. Жаркин НА, Лемякина ЕВ, Бунова НА. Комплексное лечение неспецифических цервицитов у нерожавших женщин. *Лекарств. вестн*. 2012; 8:35–39.
4. Каратюк ТИ. Опыт применения комбинированного препарата, содержащего неомицин, нистатин, преднизолон, тернидазол, при лечении воспалительных заболеваний нижнего отдела гениталий у женщин. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2012; 6: 76-80.
5. Летяева ОИ, Зиганшин ОР. Значение локальной терапии в коррекции микробиоценоза генитального тракта у женщин репродуктивного возраста. *Южно-Уральский медицинский журнал*. 2014, 2: 35-40.
6. Мороз ВА. Фармакологические аспекты использования комбинированных противомикробных средств в лечении инфекций женской половой сферы. *Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология*. 2010; 1-2: 184-191.
7. Прилепская ВН, Анкирская АС, Байрамова ГР. [и др.] Эффективность и приемлемость комбинированной терапии хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза. *Акушерство и гинекология*. 2007; 6: 53-55.
8. Роговская С.И. Практическая кольпоскопия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – С. 232.
9. Ромашенко ОВ, Лебедь ЛА, Яковенко ЛФ. [и др.] Переоценка подходов к диагностике и лечению воспалительных заболеваний гениталий, обусловленных микст-инфекцией. *Здоровье женщины*. 2009; 5: 161-168.
10. Савичева АМ, Тагильская НИ, Шипицына ЕВ, Воробьева НЕ. Бактериальный вагиноз и аэробный вагинит как основные нарушения баланса вагинальной микрофлоры. Особенности диагностики и терапии. *Акушерство и гинекология*. 2017; 5: 24-31.
11. Сергиенко ВИ, Бондарева ИБ. Математическая статистика в клинических исследованиях. – М.: ГЭОТАР Медицина, 2000. – С. 256.
12. Серов ВН. Рациональная терапия влагалищных инфекций. *Гинекология*. 2005; 7: 115-118.
13. Сидорова ИС, Боровкова ЕИ. Результаты сравнительного исследования эффективности применения препаратов местного действия в терапии неспецифических воспалительных заболеваний влагалища. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2007; 3: 63-66.
14. Современная диагностика и лечение вагинальных инфекций в практике амбулаторного приема. Новое в практике врача. II Общероссийский семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контрверсии. Московские чтения». Эффективная фармакотерапия. 2017, 26: 46-50.
15. Сравнительная оценка активности составляющих препаратов Полижинакс и Тержинан *in vitro* (отчет об исследовании, проведенном в лаборатории Nosocotech (Лион, Франция), 15 декабря 2011 г.). *Медицинские аспекты здоровья женщины*. 2012; 3 (54): 44-46.
16. Donders G, Bellen G, Rezeberga D. Aerobic vaginitis in pregnancy. *BJOG*, 2011, 118 (10): 1163-1170.
17. Sherrard J, Donders G, White D, Jensen JS. European (IUSTI/WHO) guideline on the management of vaginal discharge. *Intern. J. STD & AIDS*. 2011; 22 (8): 421-429.

Статья поступила в редакцию 23.07.2018